

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-278786
(43)Date of publication of application : 10.10.2001

(51)Int.CI. A61K 31/201
A61P 19/06

(21)Application number : 2000-091868 (71)Applicant : MORINAGA MILK IND CO LTD
(22)Date of filing : 29.03.2000 (72)Inventor : ANTOKU YASUHIRO

TSUKAMOTO KOSUKE
KOIKE FUMIHIKO
TOKUYAMA TAKASHI
HAYASAWA HIROKI
TAKASE MITSUNORI
OSHIDA KYOICHI

(54) PROPHYLACTIC/THERAPEUTIC AGENT FOR HYPERLITHIC DISEASE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a new prophylactic/therapeutic agent for hyperlithic diseases including gout and hyperuricemia.

SOLUTION: This prophylactic/therapeutic agent for hyperlithic diseases contains 20C monoenoic acid and/or derivative thereof and 22C monoenoic acid and/or derivative thereof as active ingredients.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 21.02.2006

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-278786

(P2001-278786A)

(43)公開日 平成13年10月10日 (2001.10.10)

(51)Int.Cl.⁷

A 61 K 31/201
A 61 P 19/06

識別記号

F I

A 61 K 31/201
A 61 P 19/06

テ-マコト⁸ (参考)

4 C 2 0 6

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 6 頁)

(21)出願番号

特願2000-91868(P2000-91868)

(22)出願日

平成12年3月29日 (2000.3.29)

(71)出願人 000006127

森永乳業株式会社

東京都港区芝5丁目33番1号

(72)発明者 安徳 恒演

福岡県久留米市荒木町荒木858-14

(72)発明者 塚本 浩介

福岡県久留米市諏訪町2740-702

(72)発明者 小池 文彦

佐賀県佐賀市東丸町6-21

(72)発明者 徳山 隆

福岡県福岡市中央区唐人町3-3-17

(74)代理人 390000561

工藤 力

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 高尿酸性疾患予防治療剤

(57)【要約】

【課題】 新規な痛風、高尿酸血症等の高尿酸性疾患の予防剤及び治療剤を提供する。

【解決手段】 炭素数20のモノエン酸及び/又はその誘導体、並びに炭素数22のモノエン酸及び/又はその誘導体を有効成分として含有する高尿酸性疾患予防治療剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 炭素数20のモノエン酸及び／又はその誘導体、並びに炭素数22のモノエン酸及び／又はその誘導体を有効成分として含有する高尿酸性疾患予防治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、痛風、高尿酸血症等の高尿酸性疾患を発症した患者の食餌療法等による治療、及び高尿酸性疾患の危険因子を有する者の高尿酸性疾患発症の予防を目的とした高尿酸性疾患予防治療剤に関する。更に詳しくは、本発明は、炭素数20のモノエン酸及び／又はその誘導体、並びに炭素数22のモノエン酸及び／又はその誘導体を有効成分として含有する高尿酸性疾患予防治療剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】従来、生活習慣病の一種である痛風、高尿酸血症等の高尿酸性疾患を発症した患者の治療のために、コルヒチンを有効成分とし、経皮吸収性を改善する目的で、单不飽和脂肪酸（モノエン酸）である炭素数18のオレイン酸等を含有するコルヒチン含有外用剤が知られている（特開平3-148218号公報。以下、従来技術1と記載する。）。しかしながら、これらの従来技術には、次に記載するとおりの不都合があった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】前記従来の技術に開示されているとおり、モノエン酸を含有する痛風治療用のコルヒチン含有外用剤が開発されていた。しかしながら、従来技術1には、コルヒチンに痛風治療効果があること、及びコルヒチンに副作用があることが開示されているものの、モノエン酸に痛風、高尿酸血症等の高尿酸性疾患の予防及び治療効果があることについては開示されていない。更に、従来技術1の痛風治療用のコルヒチン含有外用剤は、経皮吸収性を改善する目的で、高級脂肪酸の一種として、モノエン酸である炭素数18のオレイン酸を例示しているものの、痛風、高尿酸血症等の高尿酸性疾患の予防及び治療に、高級モノエン酸である炭素数20のモノエン酸及び／又はその誘導体、並びに炭素数22のモノエン酸及び／又はその誘導体を組み合わせて使用することは、一切検討されていなかった。

【0004】本発明者らは、前記従来技術に鑑みて、コルヒチンに認められるような、嘔吐、下痢といった胃腸障害等の副作用のない高尿酸性疾患予防治療剤を探索すべく、種々の食用高級脂肪酸について試験を行った。

【0005】その結果、炭素数20のモノエン酸及び／又はその誘導体、並びに炭素数22のモノエン酸及び／又はその誘導体を組み合わせて使用することが、後記する試験例の結果からも明らかなどおり、従来のモノエン酸である炭素数18のオレイン酸を使用する場合に比較して、高尿酸性疾患の予防及び治療効果が高いことを見

い出し、本発明を完成した。本発明の目的は、新規な痛風、高尿酸血症等の高尿酸性疾患の予防剤及び治療剤を提供することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】前記課題を解決する本発明は、炭素数20のモノエン酸及び／又はその誘導体、並びに炭素数22のモノエン酸及び／又はその誘導体を有効成分として含有する高尿酸性疾患予防治療剤である。

【0007】

【発明の実施の形態】次に、本発明について詳細に説明する。本発明の高尿酸性疾患予防治療剤の有効成分である炭素数20のモノエン酸及び／又はその誘導体、並びに炭素数22のモノエン酸及び／又はその誘導体は、具体的には、炭素数20のゴンドイン酸（ゴンドウ酸）、ガドレイン酸、5-イコセン酸等のイコセン酸（エイコセン酸）及び／又はその誘導体、並びに炭素数22のエルカ酸（エルシン酸）、セトレイン酸、5-ードコセン酸等のドコセン酸及び／又はその誘導体である。

【0008】本発明に使用される高級モノエン酸である炭素数20のモノエン酸、並びに炭素数22のモノエン酸は、医薬的又は食品的に許容されるものであれば特に制限はなく、これらの高級モノエン酸の含有量が多い天然油脂、例えば、サメ肝油、鯨油、タラ肝油、ナタネ油、カラシ油、キャベツ種子油、ホホバ油、メドウフォーム油等を、そのまま又は適宜組み合わせて使用することが可能であり、また、これらの天然油脂から、イコセン酸又はドコセン酸を常法、例えば分別蒸留、結晶化、溶媒抽出、尿素包接化、又はクロマトグラフィーにより抽出、精製して使用することも可能である。尚、簡便には、市販のゴンドイン酸、又はエルカ酸（いずれもシグマ社製）を使用することができる。

【0009】本発明に使用される高級モノエン酸である炭素数20のモノエン酸、並びに炭素数22のモノエン酸の誘導体、いわゆる高級モノエン酸の誘導体には、高級モノエン酸の塩のほか、種々のエステル等の誘導体を包含する。具体的には、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、メタノール、エタノール等の低級脂肪族アルコールとのエステル、モノ、ジ、又はトリグリセライド等を例示することができる。

【0010】また、後記する試験例の結果からも明らかなどおり、炭素数20のモノエン酸及び／又はその誘導体、並びに炭素数22のモノエン酸及び／又はその誘導体の使用比率は、炭素数20のモノエン酸及び／又はその誘導体1重量部に対して、炭素数22のモノエン酸及び／又はその誘導体を0.1乃至1.7重量部の重量比（以下、特定範囲の重量比と記載することがある。）であることが、特定範囲の重量比でない場合に比較して、高尿酸性疾患の予防及び治療効果が高いことから望ましい。即ち、炭素数20のモノエン酸及び／又はその誘導

体1重量部に対して、炭素数22のモノエン酸及び／又はその誘導体を0.1乃至1.7重量部の重量比で含有する油脂を有効成分とする高尿酸性疾患予防治療剤が高尿酸性疾患の予防及び治療効果を高めることから望ましい。

【0011】本発明の高尿酸性疾患予防治療剤は、投与方法として、例えは、静注、経口、経管、及び経腸によりヒト又は動物に投与することができ、これらの投与方法及び治療目的に応じて、一般的な医薬製剤の形態である各種の剤形が選択可能である。その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）等を例示することができる。また、本発明の高尿酸性疾患予防治療剤は、食餌療法用として、一般的な飲食品の形態である栄養組成物として経口により給与することができる。

【0012】本発明の高尿酸性疾患予防治療剤の有効投与量は経口投与の場合（食餌療法時の経口給与の場合も同じ。）、マウスによる試験結果から、炭素数20のモノエン酸及び／又はその誘導体、並びに炭素数22のモノエン酸及び／又はその誘導体（以下、高級モノエン酸類と記載することができる。）からなる有効成分の量を基準として5～400mg／体重kg／1日であることが判明した。また、本発明の高尿酸性疾患予防治療剤の有効成分である高級モノエン酸類は、マウスを用いた経口投与による急性毒性試験の結果、毒性が極めて低く、LD₅₀は10g／体重kg以上であり、ヒト又は動物に対して安全に、かつ副作用が極めて少ない状態で使用することができる。

【0013】更に、本発明の高尿酸性疾患予防治療剤は、他のモノエン酸、多価不飽和脂肪酸等の糖尿病の予防及び治療効果を有する物質と組み合わせて使用することも可能である。特に、炭素数24のモノエン酸及び／又はその誘導体を含有することが、高尿酸性疾患の予防及び治療効果を相乘的に高めることから望ましい。また、炭素数24のモノエン酸及び／又はその誘導体の含有量は、本発明の態様1の高尿酸性疾患予防治療剤中の炭素数20のモノエン酸及び／又はその誘導体1重量部に対して、炭素数24のモノエン酸及び／又はその誘導体0.1乃至1.0重量部の重量比で含有することが、高尿酸性疾患の予防及び治療効果を相乘的に一層高めることから望ましい。即ち、炭素数20のモノエン酸及び／又はその誘導体1重量部に対して、炭素数22のモノエン酸及び／又はその誘導体を0.1乃至1.7重量部、並びに炭素数24のモノエン酸及び／又はその誘導体0.1乃至1.0重量部の重量比で含有する油脂を有効成分とする高尿酸性疾患予防治療剤が高尿酸性疾患の予防及び治療効果を一層高めることから望ましい。尚、炭素数24のモノエン酸及び／又はその誘導体は、具体的には、炭素数24のネルボン酸（セラコレイン酸、鮫油酸）等のテトラコセン酸及び／又はその誘導体である。

【0014】次に試験例を示して本発明を詳細に説明する。

試験例1

この試験は、尿酸値を指標として、従来技術と本発明を比較するために行った。

【0015】（1）試料の調製

次に示す7種類の試料を調製した。

試料1：本発明の炭素数20のモノエン酸であるゴンドイン酸1重量部及び炭素数22のモノエン酸であるエルカ酸1重量部からなる高級モノエン酸混合物

試料2：ゴンドイン酸

試料3：エルカ酸

試料4：従来技術の炭素数18のオレイン酸

試料5：オレイン酸1重量部及びエルカ酸1重量部からなるモノエン酸混合物

試料6：オレイン酸1重量部及びゴンドイン酸1重量部からなるモノエン酸混合物

試料7：対照としてのラード

尚、ゴンドイン酸、エルカ酸、及びオレイン酸はいずれも市販品（シグマ社製）を使用した。また、ラードは市販品（太陽油脂社製）を使用した。

【0016】（2）試験方法

SD系ラット（6週齢の雌。日本チャールスリバー社から入手。）56匹を無作為に1群各8匹に分別した。各試験群の各マウスに表1に示す尿酸含有飼料を1日当たり15g経口投与し、11日間飼育し、血漿中の平均尿酸値が18mg/dlである高尿酸血症を誘導した。

【0017】

【表1】

配合成分	配合割合(%)
カゼイン	20
ラード	5
セルロース	5
表5記載のビタミン混合物	0.02
塩化ナトリウム	0.73
リン酸水素二カリウム	1
硫酸マグネシウム	0.2
リン酸水素カルシウム	0.25
炭酸カルシウム	1.75
クエン酸鉄	0.1
塩化コリン	0.2
オキソソーン酸	5.0
尿酸	2.5
スクロース	58.25

【0018】次いで、前記尿酸含有飼料に前記試料に示す成分を0.2%（重量。以下、特に断りのない限り同じ。）の割合で添加して調製した試験飼料を、各試験群毎の各マウスに1日当たり15g経口投与し、10日間、即ち9週齢まで飼育し、のち血液を採取し、次の方針により尿酸値を測定し、試験開始時及び試料7の対照群の尿酸値と比較して高尿酸性疾患の予防及び治療効果を評価して試験した。尿酸値は、注射用シリンジを使用してマウス尾静脈から、少量の血液を採取し、市販の尿酸B-テストワロー（和光純薬社製）を使用して測定し

た。

【0019】(3) 試験結果

この試験の結果は、表2に示すとおりである。表2から明らかなとおり、本発明の高級モノエン酸混合物試料1は、試験開始時の尿酸値(18mg/dl)及び試験試料としてラード(太陽油脂社製)を使用した対照群(試料7)の尿酸値と比較して顕著な尿酸値の低下が認められ、即ち高尿酸性疾患の予防及び治療効果が確認された。また、本発明の高級モノエン酸混合物試料1は、従来技術の炭素数18のオレイン酸を使用した試料4に比較して、尿酸値の低下作用に優れていること、即ち高尿酸性疾患の予防及び治療効果に優れていることが認められた。

【0020】更に、本発明の高級モノエン酸混合物試料1は、ゴンドイン酸の単独使用の試料2、及びエルカ酸の単独使用の試料3に比較して、尿酸値の低下作用に優れており、また、試料1のゴンドイン酸をオレイン酸に置換したモノエン酸混合物である試料5及び試料1のエルカ酸をオレイン酸に置換したモノエン酸混合物である試料6に比較して、尿酸値の低下作用に優れていることから、高尿酸性疾患の予防及び治療のためには、炭素数20のモノエン酸であるゴンドイン酸及び炭素数22のモノエン酸であるエルカ酸を組み合わせて使用すること、即ち、炭素数20のモノエン酸及び/又はその誘導体、並びに炭素数22のモノエン酸及び/又はその誘導体を組み合わせて使用することが有効であることが判明した。

【0021】尚、ゴンドイン酸に変えて炭素数20のガドレイン酸、5-イコセン酸、若しくはこれらの誘導体、又はエルカ酸に変えて炭素数22のセトレイン酸、5-ドコセン酸、若しくはこれらの誘導体を使用して試験したが、ほぼ同様の結果が得られた。また、試料1のモノエン酸の重量比を、ゴンドイン酸1重量部に対してエルカ酸0.1乃至1.7重量部の範囲内で適宜変更して試験したが、ほぼ同様の結果が得られた。更に、試料5及び試料6のモノエン酸の重量比を適宜変更して試験したが、ほぼ同様の結果が得られた。

【0022】

【表2】

試料番号	尿酸値 (mg/dl)
1	5
2	11
3	9
4	15
5	12
6	13
7	19

【0023】試験例2

この試験は、尿酸値を指標として、炭素数20のモノエン酸及び/又はその誘導体、並びに炭素数22のモノエ

ン酸及び/又はその誘導体の重量比を調べるために行った。

【0024】(1) 試料の調製

次に示す4種類の試料を調製した。尚、使用した化合物は試験例1と同一である。

試料8: 炭素数20のモノエン酸であるゴンドイン酸1重量部及び炭素数22のモノエン酸であるエルカ酸0.05重量部からなる高級モノエン酸混合物

試料9: 炭素数20のモノエン酸であるゴンドイン酸1重量部及び炭素数22のモノエン酸であるエルカ酸0.1重量部からなる高級モノエン酸混合物

試料10: 炭素数20のモノエン酸であるゴンドイン酸1重量部及び炭素数22のモノエン酸であるエルカ酸1.7重量部からなる高級モノエン酸混合物

試料11: 炭素数20のモノエン酸であるゴンドイン酸1重量部及び炭素数22のモノエン酸であるエルカ酸1.8重量部からなる高級モノエン酸混合物

【0025】(2) 試験方法

各試料の高尿酸性疾患の予防及び治療効果を、前記試験例1と同一の方法により試験した。

【0026】(3) 試験結果

この試験の結果は、表3に示すとおりである。表3から明らかなとおり、炭素数20のモノエン酸であるゴンドイン酸1重量部に対して、炭素数22のモノエン酸であるエルカ酸が0.1乃至1.7重量部の重量比である場合に、尿酸値の低下作用に一層優れていることから、高尿酸性疾患を一層有効に予防及び治療するためには、炭素数20のモノエン酸及び/又はその誘導体1重量部に対する炭素数22のモノエン酸及び/又はその誘導体の比率は、0.1乃至1.7重量部が望ましい範囲であることが判明した。尚、ゴンドイン酸に変えて炭素数20のガドレイン酸、5-イコセン酸、若しくはこれらの誘導体、又はエルカ酸に変えて炭素数22のセトレイン酸、5-ドコセン酸、若しくはこれらの誘導体を使用して試験したが、ほぼ同様の結果が得られた。

【0027】

【表3】

試料番号	尿酸値 (mg/dl)
8	8
9	5
10	5
11	7

【0028】次に実施例を示して本発明を更に詳細に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

【0029】

【実施例】実施例1

ゴンドイン酸(シグマ社製)300g及びエルカ酸(シグマ社製)300gの高級モノエン酸混合物600gを

使用して、これを日本薬局方1号ゼラチンカプセル（アリメント工業社製）に300mgずつ充填し、カプセルのキャップとボディーの接合部をゼラチンを用いてシールし、高尿酸性疾患予防治療用カプセル剤1900個を製造した。得られたカプセル剤を、高尿酸性疾患の危険因子を有する社内ボランティア10名に1日当り10個を10日間投与した結果、尿酸値が顕著に改善された。

【0030】実施例2

ゴンドイン酸（シグマ社製）500g、エルカ酸（シグマ社製）1kg、及び無水エタノール（和光純薬工業社製）1.5kgを混合し、均一溶媒とした。次いで、この混合溶液に炭酸カルシウム（和光純薬工業社製）8.5kgを添加し、練り合わせ均一なものとしたものを40℃で乾燥し、エタノールを除去する。得られた組成物を打錠機（畠鉄鋼所社製）を使用して、3t/m²の圧力で直接打錠し、直径10mm、重量400mgの錠剤を得た。

【0031】錠剤の表面を、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（信越化学社製）8.5kgとアセトン（三井石油化学社製）100kgとの均一混合溶液で噴霧方式により被覆し、重量440mgの高尿酸性疾患予防治療用錠剤30,000個を製造した。得られた錠剤を、高尿酸性疾患の危険因子を有する社内ボランティア10名に1日当り30個を10日間投与した結果、尿酸値が顕著に改善された。

【0032】実施例3

カラシ油（美ノ久社製。ゴンドイン酸14%、及びエルカ酸21%を含有。）4.0kg及びソルビタン脂肪酸エステル（花王社製。HLB 3.8）20gを添加し、均一に混合し、油相を形成した。油相をカゼインナトリウム【ニュージーランド・デイリー・ボード（New Zealand Dairy Board）製】3.0kgを溶解した水溶液9.6kgと混合し、該混合液をプロペラ攪拌機により70℃で5分間予備乳化し、原料溶液約100kgを調製した。

【0033】次いで、該原料溶液を60℃に加温して、ホモゲナイザー（三丸機械工業社製）で2段階均質化（15MPa及び5MPa）し、超高温加熱殺菌機（森永乳業社製）を用いて、135℃で15秒間殺菌処理し、高尿酸性疾患予防治療用合成乳約90kgを製造した。得られた合成乳を、高尿酸性疾患の危険因子を有する社内ボランティア10名に1日当り200mlを10日間給与した結果、尿酸値が顕著に改善された。

【0034】実施例4

カゼイン【ニュージーランド・デイリー・ボード（New Zealand Dairy Board）製】4.2kg、デキストリン（参松工業社製。DE=27）14.0kg、及び難消化性デキストリン（松谷化学工業社製）2.0kgを水道水7.5.35kgに分散し、溶解し、これに表4に示す配合量で混合されたミネラル混合物0.3kgを添加

して水相を形成した。水相に乳化剤としてグリセリン脂肪酸エステル（太陽化学社製）0.03kgを添加し、カラシ油（美ノ久社製。ゴンドイン酸14%、及びエルカ酸21%を含有。）4.0kgと混合し、該混合液をプロペラ攪拌機により70℃で5分間予備乳化し、原料溶液約100kgを調製した。

【0035】次いで、該原料溶液を高圧均質機【エイ・ペイ・ブイ・ラニエ（APV Rannie）社製】を使用し、30MPaの圧力で均質化処理した。均質化処理後、得られた乳化液に、表4に示す配合量で混合されたビタミン混合物0.02kg及びバニラフレーバー（三栄源エフ・エフ・アイ社製）0.1kgを添加し混合し、レトルトパウチ（東洋製罐社製）に200mlずつ充填し、密封し、栄養組成物入りレトルトパウチ400個を製造した。該充填済レトルトパウチをレトルト殺菌機（日阪製作所社製）を使用して125℃で10分間滅菌処理し、流動食としての高尿酸性疾患予防治療用栄養組成物400個を製造した。得られた流動食を、高尿酸性疾患の危険因子を有する社内ボランティア10名に1日当り3個を10日間使用した結果、尿酸値が顕著に改善された。

【0036】

【表4】

配合成分	配合量 (g)
クエン酸三ナトリウム	60
炭酸カリウム	100
塩化カルシウム	80
塩化マグネシウム	80
硫酸第一鉄	5

【0037】

【表5】

配合成分	配合量
ビタミンA	2,500.000 IU
ビタミンB ₁	1.5g
ビタミンB ₂	2.2g
ビタミンB ₃	3.7g
ビタミンB ₅	1.2mg
ビタミンD ₃	200.000 IU
ビタミンE	15.000 IU
ビタミンC	100.0g
ニコチン酸アミド	20.0g
パンテン酸カルシウム	10.0g
葉酸	300.0mg

【0038】

【発明の効果】以上詳記したとおり、本発明は、炭素数20のモノエン酸及び/又はその誘導体、並びに炭素数22のモノエン酸及び/又はその誘導体を有効成分とする高尿酸性疾患予防治療剤に関するものであり、本発明により奏される効果は次のとおりである。

【0039】本発明の高尿酸性疾患予防治療剤は、高尿酸性疾患を発症した患者の食餌療法等による治療、及び高尿酸性疾患の危険因子を有する者の高尿酸性疾患発症の予防に有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 早澤 宏紀
神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永
乳業株式会社栄養科学研究所内
(72)発明者 高瀬 光徳
神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永
乳業株式会社栄養科学研究所内

(72)発明者 押田 恭一
神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永
乳業株式会社栄養科学研究所内
Fターム(参考) 4C206 AA01 AA02 DB06 MA01 MA04
NA06 NA14 ZC31